

Aus der Poliklinik der Zahnerhaltungskunde
der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Tierexperimentielle Untersuchungen
über den Einfluß des Flourids auf die
Trächtigkeit und Wurfleistung (Sterilität)
von Osborne-Mendel-Ratten**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Wilbert Herschbach
aus Bad Neuenahr-Ahrweiler

Mainz 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Poliklinik der Zahnerhaltungskunde
der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUß
DES FLUORIDS AUF DIE TRÄCHTIGKEIT UND WURFLEISTUNG
(STERILITÄT) VON OSBORNE-MENDEL-RATTEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Wilbert Herschbach
aus Bad Neuenahr-Ahrweiler

Mainz 1974



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. Dr. W. KETTERL

Referent: Prof. Dr. Dr. W. KETTERL

Korreferent: Prof. Dr. K. FUHR

Tag der mündlichen
Prüfung:

INHALTSVERZEICHNIS

I. THEORETISCHER TEIL	1
1. Einleitung	1
2. Fluorid-Metabolismus	2
a) Aufnahme	2
b) Resorption und Verteilung	3
c) Retention	3
d) Ausscheidung	4
3. Pharmakologische und toxikologische Aspekte	4
a) Akute Fluorvergiftung	4
b) Chronische Fluorvergiftung	7
c) Therapeutische Fluorwirkung	10
4. Schrifttumsübersicht	12
5. Zusammenfassung	5
II. EXPERIMENTELLER TEIL	21
1. Tierversuchsanordnung	21
2. Auswertung der Muttertiere	22
3. Methode der Auswertung der resorbierten Tiere	22
4. Statistische Auswertungsmethode	23
5. Ergebnisse	24
a) Einfache Datenbeschreibung	24
b) Varianzanalysen	26
c) Regressionsanalysen	26
6. Diskussion der Ergebnisse	27
III. ZUSAMMENFASSUNG	29
IV. LITERATURVERZEICHNIS	31

I. THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

Obligate und fakultative Faktoren, die zur Zahnkaries führen, sind seit 1889 hinreichend bekannt. MILLER (34) unterschied 2 Stadien der kariösen Zerstörung:

1. Entkalkung bzw. Erweichung des Gewebes
2. Auflösung des erweichten Rückstandes

BLACK (5) und WILLIAMS (51) sowie ORLAND (36) weisen ferner noch auf die Bedeutung der Plaques und der Bakterienflora bei der Kariesätiologie hin.

Kariesprophylaktische Möglichkeiten sind nach KÖNIG (29):

1. Hemmung der Belagsbildung
2. Substratentzug
3. Hemmung des Bakterienstoffwechsel und Unschädlichmachen der Stoffwechselprodukte
4. Stärkung der Schmelzresistenz

Dies wird erreicht durch:

1. Mundhygiene
2. Umstellung der Ernährungsgewohnheiten
3. Beeinflussung der chemischen Bestandteile und physikalischen Eigenschaften des Speichels
4. Veränderung der Zahnstellung und Zahnform
5. Gezielte Fluorabgabe

Eine Anreicherung der Zahnhartsubstanz mit Fluoriden kann erreicht werden durch:

1. Fluortouchierung
2. Fluorhaltige Zahnpasten
3. Tablettenfluoridierung
4. Kochsalzfluoridierung
5. Milchfluoridierung
6. Trinkwasserfluoridierung

2. Fluorid-Metabolismus

Für die kariostatische Wirkung der Fluoride ist neben der Beziehung zum Knochensystem die Affinität des Fluors zur Zahnhartsubstanz von großer Bedeutung. Ohne den Wirkungsmechanismus genau zu kennen, weiß man, daß die wichtigste Wirkungsbedingung eine Anreicherung der oberflächlichen Schmelzschichten über einen Schwellenwert von 1000 ppm F^- ($= 1000 \mu g F^- / g \text{ Schmelz} = 1 \%$) ist, der über das ganze Leben erhalten bleiben soll.

a) Aufnahme

In der Natur kommt Fluor in Mineralien wie Flußspat, Kryolith und Fluorapatit sowie in geringeren Mengen im Meerwasser vor. Nach britischen Repräsentativuntersuchungen werden bei einer Durchschnittskost täglich 1,3 bis 1,8 mg F^- , nach deutschen Untersuchungen 1,5 mg F^- (maximal) bei tierischer Kost aufgenommen HENSCHLER (25).

Nach QUENTIN und NAUMANN (FICHTNER (20)) bleiben die Fluoridkonzentrationen in den Grund- und Oberflächenwässern der BRD unter der Grenze von 0,8 ppm.

b) Resorption und Verteilung

Nach enteraler oder oraler Aufnahme wird das Fluorid zu rund 80 % im Magen-Darmtrakt resorbiert. Die Verteilung innerhalb der extrazellulären Körperflüssigkeit erfolgt durch Diffusion. Die Serumkonzentration beträgt 0,1 - 0,2 ppm. Selbst bei hoher Zufuhr erfolgt nur eine kurzfristige Steigerung. Die Homöostase wird dadurch aufrecht erhalten, daß einmal eine Retention im Skelett und den Zähnen erfolgt, zum anderen durch die Nierenclearance BÜTTNER (9).

Nach SMITH und GARDNER (44) befinden sich 99 % des gesamten Fluorids im Knochen und den Zähnen, nur 1 % dagegen in der Haut, den Muskeln, Organen, dem Blut und der extrazellulären Flüssigkeit.

c) Retention

Beim erwachsenen Menschen werden durchschnittlich 30 % des aufgenommenen Fluorids im Skelett eingelagert, der Rest wird mit dem Urin ausgeschieden. Durch osteoklastische Fähigkeit wird ebensoviel Fluorid mobilisiert und durch die Nieren ausgeschieden, wie durch Knochenanbau fixiert wird. Bei höheren F^- -Auf-

nahmen stellt sich die Fluoridkonzentration in den Knochen und Zähnen auf ein höheres Niveau ein. Die Fluorbilanz selbst bleibt bei 6 - 8 mg F^- -Konsum im Trinkwasser noch ausgeglichen BÜTTNER (9).

d) Ausscheidung

Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich im Urin. Es besteht eine proportionale Abhängigkeit zur Aufnahme. Enthält das Trinkwasser 1 ppm F^- , so beträgt auch die Urinkonzentration 1 ppm. Gering ist die Ausscheidung mit dem Faeces, Speichel und Schweiß.

3. Pharmakologische und toxikologische Aspekte

Das Fluoridion, das negativste und zugleich aktivste aller Elemente, hat nicht nur bemerkenswerte chemische, sondern auch physikalische Eigenschaften, die von großem Interesse und von großer Wichtigkeit für das menschliche Wohl und die Gesundheit sind. Mit wenigen Konzentrationen können enzymatische Prozesse gehemmt oder stimuliert werden. Wechselbeziehungen mit organischen und anorganischen Stoffen erscheinen von großer Bedeutung für die menschliche Physiologie.

a) Akute Fluorvergiftung

Im ersten Drittel dieses Jahrhunderts waren Fluorvergiftungen häufiger, da organische F^- -Salze zur Rat-

ten- und Mäusebekämpfung, im ersten Weltkrieg sogar als Läusepulver gebraucht wurden. Vergiftungen waren vornehmlich durch Unfälle oder Suicide bedingt. Heute werden anorganische F^- -Verbindungen nur noch zur Bekämpfung der Bauholzpilze und in der Glasindustrie benutzt.

FASSKE (16) berichtete über zwei Fälle von akuter Fluorvergiftung, bei denen der erste unmittelbar nach Einnahme eines fluorhaltigen Holzisolierungsmittels, der zweite dagegen erst 12 Tage nach Einnahme von Flußsäure verstarb. Die Untersuchungen im zweiten Fall zeigten, daß Fluor in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreift und die Glucose-6-Phosphatase blockiert. Dadurch kommt es zu blanden Nekrosen im Herzmuskel. Die klinischen Beobachtungen ließen keinen Einfluß von Fluor auf den Blutcalciumspiegel erkennen, dagegen kommt es zu einer faßbaren Entgleisung des Zuckerstoffwechsels.

Beobachtungen von BALDWIN (2) zeigten, daß eine Fluoridmenge von 5 g zu schweren Gesundheitsstörungen führen kann. Die tödliche Dosis liegt nach seinen Angaben um 10 g. Man nahm im allgemeinen an, daß durch Einnahme von Fluor das Calcium des Blutes unverzüglich gebunden wird und der Tod durch eine Hypocalcämie infolge Ausfällung unlöslichen Calciumfluorids eintritt.

Die hier ermittelte Fluormenge reicht aber in keinem

Falle aus, sämtliche Calciumreserven des menschlichen Organismus zu unlöslichem Calciumfluorid abzubinden. Die Toxizität des Fluors muß in einen anderen Stoffwechselmechanismus eingreifen.

Nach DULCE (15) hemmen Fluoridkonzentrationen von 10^{-2} M, die jedoch normalerweise nicht in Körperflüssigkeiten auftreten, Enolase, Diastase, Protease und Cholinesterase. Es bildet sich hierbei ein Magnesiumfluorophosphatkomplex, der mit Mg-Ionen, die z. B. Kofaktoren der Enolase sind, am Enzymprotein konkurriert. Der Einfluß des Fluorids auf die Milchsäurebildung der Bakterien könnte somit als Enolasehemmung verstanden werden.

Folgen einer hohen Dosierung sind nach KLINGENBERG (27): Hemmung der Glutaminsynthese und ab 100 ppm F^{-} erste Anzeichen einer Nierenschädigung, Hyperaktivität der Schilddrüse mit Retention des Calciums im Serum, dadurch ein der Ostitis fibrosa cystica ähnliches Bild, Hyperplasie sowie schlechte Therapieerfolge bei Osteoporose und Morbus Paget.

FLEMING (21) kommt an Hand von Versuchen zu der Hypothese, das F^{-} die Kohlenstoffverwertung in den Zellen, die hohe Energieleistungen aufweisen, beeinflußt. Vielleicht kann diese Idee zur Kontrolle neoplastischer Zellen verwandt werden.

Weitere Enzymhemmung durch das Fluorid stellten u. a. fest:

BIBBY und VAN KESTEREN (3), BOREI (6), JENKINS (26), CAPOZZI, BRUNETTI, NEGRI und MIGLIORINI (10) und BYALIK (8).

b) Chronische Fluorvergiftung

Nach SYMANNSKI (46) können chronische Fluorosen bei der Kryolithverhütung durch fluorhaltige Schädlingsbekämpfungsmittel, durch Düngemittel, durch Speisekonservierungsmittel wie auch durch fluorhaltiges Trinkwasser vorkommen.

FELTMAN (18) stellte 1956 bei Patienten Erbrechen und Urticaria fest. Er führte dies zuerst auf das Bindemittel in den Fluortabletten zurück. Dann traten jedoch Krankheitsfälle auf, deren Ursache eindeutig auf das Fluorid zurückzuführen waren. Bei einem 7-jährigen Kind traten juckende Hautausschläge auf, Kopfschmerzen, Oberbauchbeschwerden, allgemeine Schwäche und Apathie. Nach Absetzen der Fluortabletten verschwanden die Symptome, traten jedoch bei erneuter Verabreichung wieder auf. Ein 2 1/2 jähriges Kind klagte ebenfalls über diese Beschwerden. Hinzu kamen bläschenförmige Ausschläge und ein Pruritus.

Eine im vierten Monat gravide 23-jährige Patientin, die täglich 1 Tablette Fluorid (Enzyflur) erhielt, erkrankte ebenfalls an Ausschlägen, die besonders im Gesicht lokalisiert waren. Nach Absetzen der Tabletten verschwanden die Ausschläge, traten jedoch wieder bei

erneuter Dosierung auf. Diese Symptome waren ebenfalls dieselben wie bei den vorigen Fällen. Trotzdem wurde die Patientin von einem gesunden Baby entbunden.

ROZEIK (42) führte Untersuchungen zur Toxizitätsfrage des Fluors an 264 Ratten durch. Sie bewiesen, daß hohe Fluordosen (226 und 452 ppm F^- = 500 und 1000 ppm NaF wurden dem Futter der Ratten zugesetzt) zur Verzögerung der Dentition, zu Minderung der Zahnhärte, zur Verringerung des Phosphorgehaltes der Zähne, Reduzierung des Aschegehaltes der Knochen, Hyperämie in der Pulpa, Hemmung des Wachstums des Nagezahnes und zur Störung der Knochenbruchheilung führten.

DALE und McCANLEY (13) fanden in Röntgenuntersuchungen bei Arbeitern, die in einer Flußsäurefabrik arbeiteten, deutliche Veränderungen in der Struktur der Kieferknochen, charakterisiert durch Zunahme der Zahl und Dicke der Knochenbälkchen und Abnahme der intrabekulären Räume. Bei einem Arbeiter wurde eine Opazität der Skelettknochen festgestellt. Die Fluor-Ausscheidung war mit 0,63 ppm im Urin recht hoch.

1943 studierten Untersucher der Universität von Wisconsin (SCHATZ und SCHATZ (47)) die Wirkung des Superphosphates und des Rock-Phosphates auf den Gehalt des Fluorid im Abflußwasser. Relativ viel Fluorid gelangte beim Düngen in das Wasser. In einem Fall erreichte das Wasser 1,7 ppm also fast

die 2,0 ppm-Grenze, die "mottled enamel" verursacht. Dies ist das erste Symptom der Fluorid-Toxizität. Unter bestimmten Bedingungen kann das Wasser mehr als 6,3 ppm F^- enthalten. Ihrer Meinung nach kann die Phosphatdüngung während mehrerer Jahre beträchtliche Mengen toxischen Fluorids in den Boden abgeben.

In der Tat war die Entdeckung der Beziehung zwischen excessivem Fluorgehalt im Wasser und endemischer Fluorose seit den Untersuchungen von McKAY und BLACK (33) sowie DEAN und Mitarbeitern (14) eines der Hauptpunkte der Untersuchungen seit den 30er Jahren. Stellvertretend für die fast unüberschaubare Anzahl von Veröffentlichungen über den "mottled enamel" seien erwähnt: SMITH (45), AINSWORTH (1) und COUMOULOS (12).

OKAMURA und MATSUSHISA (35) studierten die Sterblichkeit an Magenkrebs in bestimmten geographischen Regionen. Sie fanden eine Beziehung zwischen dem Fluoridgehalt von Reis und der Todesrate von Magenkrebs. Es ergaben sich geographisch und in Jahren Beziehungen zwischen den Todesraten und dem Betrag an Dünger, der dem Reis zugesetzt wurde (Dünger enthielt 0,01 - 9,88 % Fluorid).

Analysen der offiziellen Statistik aus Birmingham zeigen, daß die Todesrate an Leukämie und alle Typen von Krebs von 1958 - 1964 größer war. Künstliche Fluoridierung des Trinkwassers wurde im Juni 1964

begonnen. Der Gehalt an F^- nahm allmählich zu und erreichte Ende des Jahres 1 ppm. Nach der Fluoridierung gab es mehr Krebstote als vorher.

Nach KUSCHINSKY (30) äußern sich chronische Vergiftungen mit Fluorwasserstoff bzw. Fluoriden in Schmelzdefekten der Zähne, Osteosklerose, Appetitlosigkeit, Magen-Darmbeschwerden, psychische Störungen, Dermatitis, Schmerzen im Kopf, Rücken und in den Beinen.

c) Therapeutische Wirkungen

Den toxikologischen Aspekten stehen positive Wirkungen des Fluoridions gegenüber, die in den letzten Jahren immer mehr Beachtung finden.

SATO (43) und VULPETTI (50) benutzten radioaktives F^{18} zur Diagnose von Krebserkrankungen des Knochensystems und stellten übereinstimmend fest, daß dieses Isotop ein wertvolles Mittel zur Entdeckung von Knochen- und Kiefererkrankungen ist. BIERMANN (4) konnte bei Myelompatienten, die täglich 50 - 100 mg F^- im Wasser, nach einem Jahr 25 - 50 mg F^- erhielten, härteren und widerstandsfähigeren Knochen feststellen. Er beobachtete jedoch keine Wirkung auf die Bösartigkeit oder Lebensdauer des Krebses.

PETROVIC (37) empfiehlt 1,1 mg/kg NaF täglich mit 1 g Ca und 400 μ g Vitamin D angereichert zur Behandlung der sekundären Osteoporose, des Morbus

Paget und der Otosklerose.

ROSENGREN (39) stellte eine Hemmwirkung des osteolytischen Prozesses bei 20 - 30 ppm (Maximum)

Fluoridgabe fest. REUTTER (41) fand bei Patienten, die 6 - 12 Monate lang mit 25 - 100 mg NaF täglich behandelt wurden, eine graduelle Knochenbildung im Endosteum und Perosteum bereits nach 4 Monaten signifikant. Der neue Knochen zeigte deutlich eine lamelläre Struktur und einen Überfluß an Osteocyten. Die Lamellen waren anfangs dünner, ebenso wurde zu Beginn die Mineralisation gehemmt. Im späteren Stadium fanden sich jedoch echte F^- -Trabekel im spongiösen Knochen neben lamellären Ablagerungen. Die Zunahme der Knochengestaltung mit lacunären fibro-osteoclastischen Resorptionsherden beeinflussten alten und neuen Knochen. Die Resorption blieb allgemein hinter der Neubildung zurück.

THIEBAUD (49) stellte ebenfalls mikroskopisch und mikroröntgenologisch im kompakten Knochen eine Steigerung der Osteocyten fest. Hinzu kamen große konfluierende Lakunen und Fehlalagerungen. Im spongiösen Knochen wurden Ablagerungen neuen Knochengewebes und verschwommene Erscheinungen mit großen Lakunen bemerkt. Da somit eine NaF Behandlung eine Steigerung des Knochengewebes offenbar nicht bewirkt, vermutet der Autor, daß das Fluorid das Calciumwachstum erhöht und die Knochenresorption verringert.

Zusammenfassend darf wohl gesagt werden, daß das Fluorid womöglich in der Vorbeugung und Behandlung von Osteoporose und anderen Knochenerkrankungen eine Rolle spielt, aber diese Möglichkeit den Bereich des experimentellen Stadiums nicht überschritten hat.

4. Schrifttumsübersicht

Die Fluoridanreicherung in Zähnen kann in drei Phasen unterteilt werden. Praeeruptiv erfolgt in einer ersten Phase Einlagerung in Schmelz und Dentin während der Zahnmineralisation. Eine weitere praeeruptive Anreicherung an der Schmelzoberfläche ist nach Einstellen der Ameloblastentätigkeit durch Austauschvorgänge über die Interstitialflüssigkeit in einer zweiten Phase möglich. In der dritten - posteruptiven - Phase kann eine Fluoridanreicherung der Zahnoberfläche in der Mundhöhle durch verschiedene Methoden erreicht werden. Heute wird vielfach empfohlen, bereits Schwangeren Fluoride zu verabreichen, um eine gegen Karies widerstandsfähige Zahnhartsubstanz beim Kinde zu erreichen. Der praktische Wert dieser Maßnahmen ist noch umstritten. In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß des Fluorids mit eventuellen toxischen Wirkungen während der Schwangerschaft in Bezug auf Sterilität und Anzahl der geworfenen Tiere im Tierexperiment untersucht werden.

Bei der Untersuchung der praenatalen F^- -Gabe muß die Frage der Plazentagängigkeit in Betracht gezogen werden. Es ist bekannt, daß die Mineralisation von Knochen und Zähnen in utero beginnt und daß das Fluorid bei diesem Prozeß keinen unwesentlichen Anteil haben dürfte. Man weiß, daß das Fluor im Föten erscheint, aber welche Rolle dabei die Plazenta spielt, ist noch nicht restlos geklärt. Einige Autoren nehmen eine Barriere an, die den Föten vor excessiven Dosen schützt, andere sind überzeugt, daß der Föt seinen nötigen Anteil an Fluorid erhält:

HELD (24) bejaht 1952 den Durchtritt des Fluorids durch die Plazenta und den Übertritt in die Milch. Die Passage kann jedoch nur festgestellt werden, "wenn gleichzeitig Blut des Mutter- und Fötalkreislaufes zur Fluorbestimmung entnommen wird, um festzustellen, was gleichzeitig zu beiden Seiten der Plazentaschranke vorgeht, welche Mengen Fluor disponibel sind und in welchem Verhältnis die beiden Fluormengen stehen". Die Untersuchungen wurden an schwangeren, gebärenden und stillenden Frauen durchgeführt.

SMITH und SMITH (45) berichten 1935 über gefleckten Schmelz der Milchzähne in Gebieten, in denen der Fluorgehalt des Trinkwassers mit 12 - 18 ppm besonders hoch war. In Gegenden mit weniger als 1 ppm F^- -Gehalt im Trinkwasser traten Fluorerscheinungen nicht auf. Sie folgerten daraus, daß in Konzentrationen von mehr als

1 ppm F^- das Fluoridion die Plazenta passiert und toxisch wirkt.

Durch Tier- F^- -18-Versuche weist COHEN (11) nach, daß F^- -18, bei schwangeren Ratten intraperitoneal injiziert, in 1 - 2 Stunden im Foet gefunden wird, so daß die plazentäre Permeabilität erwiesen wurde.

ERICSSON (17) studierte die F^- -18 Verteilung nach intravenöser Injektion bei einer schwangeren Maus. Nach 60 Minuten waren die mineralisierten Teile des Foeten deutlich mittels der Radiographie sichtbar, jedoch viel schwächer als die der Mutter. Die Plazenta wirkte als partielle Barriere. Die durchpassierte Menge war in den mineralisierten Teilen des foetalen Skelettes konzentriert.

BRZEZINSKI, GEDALL und Mitarb. (7) versuchten 1961 zu ergründen, ob ein wechselnder Fluorgehalt in der Kost während der Schwangerschaft von Ratten nennenswerte Wirkungen auf das Blut, Urin, Knochensystems und Einlagerungen im Foeten haben. Die F^- -Konzentrationen der Femuren schwangerer Mütter, die Fluor erhielten, unterschieden sich nicht von den nicht schwangeren Tieren. Bei Zunahme der F^- -Konzentration über 14,55 ppm waren ebenfalls Erhöhungen im Femur zu beobachten, die aber nicht proportional dem F^- -Gehalt der Nahrung waren. 10 - 15 ppm F^- waren notwendig, um einen Plazentatransfer und damit meßbare Werte bei den Foeten hervorzurufen. Bei

14,55 ppm F^- war der Blutfluorgehalt sowie der Fluorgehalt des Knochens stabil und nur der Überschuß wird mit dem Urin des Muttertieres ausgeschieden.

1951 untersuchten GARDNER und Mitarb. (22) den Fluor-Plazenta-Gehalt der Patienten zweier Städte in Abhängigkeit zum Fluorgehalt des Trinkwassers. Die Plazenta der Nachgeburten aus Newburgh (1 - 1,2 ppm F^- im Trinkwasser) enthielt dreimal soviel F^- (2,09 ppm) als die der Einwohner aus Rochester (0,06 ppm F^- im Trinkwasser), die eine mittlere Konzentration von 0,74 ppm F^- hatte.

FELTMAN und KOSEL (19) versuchten 1955 die Fluorkonzentration im foetalen Blut in Wechselbeziehungen zum Plazentagewebe zu bringen. Hierzu wurde schwangeren Frauen täglich entweder 2 mg CaF_2 oder 2,2 mg NaF als Tabletten gegeben. Die Analyse zweier Placentae zeigten in der Peripherie eine höhere Konzentration als im Zentrum. Ursache hierfür scheinen der hohe Ca-Gehalt und die Ventilfunktion zu sein. Bei hohen Konzentrationen wird das Fluorid von der aktiven mütterlichen-foetalen Stoffwechselzone in die Peripherie weggedrängt, um zu verhindern, daß zuviel Fluorid auf einmal in den foetalen Blutstrom einbricht.

Nach FELTMAN (18) durchdringt das Fluoridion des Natriummonofluorophosphates die Plazenta nicht so leicht wie das F^- des Calcium- oder Natriumfluorids.

MAPLES DEN (32) u. a. stellten bei ihren Untersuchungen des Plazentatransfers unter extrem hohen Bedingungen fest, daß die Plazenta eine wirkungsvolle Schranke darstellt. Sie verabreichten Ratten 50, 100, 200 und 300 ppm F^- als NaF und ließen sie dreimal paaren. Analysen der bei der Geburt getöteten Jungtiere sowie der 21 Tage alten Jungtiere jeder drei Paarungen konnten keine Zunahme des F^- -Gehaltes der einzelnen Tiere nachweisen, jedoch überlebten die Muttertiere, die 300 ppm F^- als NaF erhielten, den dritten Wurf nicht.

ROSENBERGER (38) untersuchte 1962 die Einwirkung der Emissionen einer Flußsäurefabrik auf die hochträchtigen Jungtiere, die auf Weiden von 17,6 - 69,5 mg % F^- grast. Die Menge des aufgenommenen Fluorids (2,3 mg F^- /kg), täglich über ein Jahr verabreicht, verursachte bei den Kühen nur geringe Zahnläsionen. Tägliche Aufnahmen von 17,38 mg F^- /kg über drei Wochen führten bei nichttragenden Tieren kaum, dagegen bei drei hochtragenden Kühen schon nach 2 - 3 Wochen zu akuten Lahmheiterscheinungen, Rückgang im Ernährungszustand sowie nach dem Kalben zu einer nur ganz geringen Milchleistung. Eine vierte Färse hatte unbemerkt abortiert. Bei geringeren F^- -Gaben traten die Symptome nicht auf. Es besteht offensichtlich ein Zusammenhang zwischen einer großen Fluorbelastung und der Hochträchtigkeit bzw. Geburt.

FLEMING und GREENFIELD (23) fanden nach Verabreichung von NaF und CaF_2 an 245 Webster Ratten durch intraperitoneale Injektion oder durch Trinkwasser in Konzentrationen von 1 - 20 ppm F^- zu verschiedenen Zeiten während der Trächtigkeit bei den 20 ppm F^- Neugeborenen Hemmung der Calcifikation der Knochen und Zähne. Diese zeigten regelmäßige Erscheinungen von knorpeligen Substanzen an den Flächen, die an die Zähne grenzten, ebenso innerhalb der Pulpa, im Bereich der Odontoblasten.

600 μg CaF_2 und 1 g NaF haben ähnliche Wirkung, aber mit zunehmender Dosierung scheint die Toxizität des CaF_2 größer zu sein. Hierbei gab es mehr Totgeburten sowie eine größere Resorption der Embryos vor der Geburt ("Abort"). Die größere Toxizität des CaF_2 führen die Autoren darauf zurück, daß im Gegensatz zum Natriumfluorid 2 Fluorionen enthalten sind. Fluor ist also fähig, die Plazenta zu passieren und bestimmte Strukturen zu bewirken.

KNOUFF (28) und Mitarbeiter verabreichten 5 und 50 ppm F^- als NaF an trächtige Hündinnen. Neben der Anreicherung an Fluor bei den Jungtieren bewirkte die Gabe von 50 ppm F^- den Abort einer Hündin 2 Wochen vor Termin.

Nach Untersuchungen von KUZNETSOVA (31) traten bei Arbeiterinnen in Superphosphatfabriken erhebliche Störungen der Menstruation auf, die durch die Arbeitsbedingungen in den Betriebsabteilungen hervorgerufen wur-

den. Besonders in solchen Abteilungen, in denen die Luft am Arbeitsplatz einen erheblichen Gehalt an Fluorverbindungen aufwies, waren die Störungen erheblich. Die Menstruationsstörungen standen in keiner Beziehung zum Alter, sondern zur Länge der Arbeitszeit in den Fluorräumen und zeigten sich hauptsächlich als Oligohypomenorrhöe. Die gynäkologische Erkrankungsrate bei Arbeiterinnen in Superphosphatfabriken erhöhte sich hauptsächlich durch entzündliche Prozesse der Gebärmutter und im Gebärmutteranhang, im Gebärmutterhals und in der Scheide. Analysen des menstruellen Blutes zeigten ein Fluorvorkommen bei 26,6 % der Proben von den Arbeiterinnen, die unter Oligohypomenorrhöe litten. Das Fluor drang in die Vagina ein und verursachte eine Senkung der Peristaltik der Ovarien. Die Funktion der fibrillären Epithels wurde gestört und degenerative Veränderungen in der Geschlechtsdrüse erzeugt, die zur Abnahme der Gebärfreudigkeit führt.

ROHOLM (40) zeigte in Serienexperimenten mit Ratten im "Iowa Agricultural Experimental Station", daß bei einer fluorenthaltenden Nahrung die nachfolgenden Generationen weniger fruchtbar waren als die erste. Hierbei lag der Calcium-Fluorgehalt bei 0,05 bzw. 0,005 % der Nahrung; ein Gehalt von 2,5 % Phosphatsalz in der Nahrung hatte einen ernsteren Effekt. In der zweiten Generation war die Sterblichkeit sehr hoch und die dritte Generation blieb aus. Bei Tierexperimenten, wobei entweder NaF oder

Phosphatsalz gegeben wurde, starb das Kalb bei der Geburt oder unmittelbar danach.

Nach SCHATZ und SCHATZ (47) erzeugte Fluorid Deformitäten bei Embryos von Kröten und melanotische Tumore bei Drosophila. Schließlich verursachte Fluorid eine feste und hochsignifikante Zunahme bei der Bildung von rezessiven tödlichen Veränderungen (Mutationen) durch Röntgenstrahlen bei Drosophila-Samen (Spermien).

5. Zusammenfassung

Neben den Ergebnissen aus tierexperimentellen Untersuchungen, die den Einfluß des Fluorids auf Trächtigkeit und Wurfleistung zeigen, hat KUZNETSOVA (31) negativen Einfluß des Fluorids auf den weiblichen Genitaltrakt des Menschen festgestellt. Die hierbei zu Tage getretene Abnahme der Gebärfreudigkeit muß als einen ernsten Eingriff auf den menschlichen Organismus angesehen werden.

SCHÜTZMANNISKY (48) erzielte durch ein zusätzliches 6-monatiges praenatales Fluortablettenangebot (1 ppm F^-) zum Hall-schen Trinkwasser (0,3 ppm F^-) einen Kariesabfall im Milchgebiß. Eine maximale Wirkung wurde jedoch erst bei prae- und postnataler Fluoridgabe erzielt.

Bei dieser fluorprophylaktischen Konzentration kann eine toxische Schädigung verneint werden. Bei dieser Konzentration bekommt der Föt die Menge, die ohne Schädigung

gung für sein Mineralwachstum nützlich ist. Vermehrte Fluoraufnahme, die diese therapeutische Breite überschreitet, kann aber zur Schädigung von Mutter und Kind führen. Aus der Erkenntnis, daß Fluor eine Gefahr für die Gesundheit darstellt, hat das schwedische Parlament am 18. November 1971 das Gesetz zur Fluoridierung des Trinkwassers widerrufen.

II. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Tierversuchsanordnung

80 weibliche Osborne-Mendel-Ratten wurden auf 4 Gruppen gleichmäßig und zufällig verteilt. Zur Paarung wurden aus den einzelnen Gruppen je 5 Weibchen, die mit Pikrinsäure gekennzeichnet waren und vor Versuchsbeginn gewogen wurden, mit je 2 Böcken zusammengesetzt. Durch die begrenzte Anzahl an Paarungskäfigen wurden die Tiere der Gruppen III und IV um eine Woche verschoben gepaart. Die Haltung erfolgte in Stahlblechkäfigen (Automatikställe) Modell A 4/2 der "Metaalwarenfabriek UNO, Zevenaar-Holland"). Die Raumtemperatur betrug $20 \pm 2^{\circ}$ C. Als Futter erhielten die Tiere "Altromin R". Das Trinkwasser wurde mit F^{-} in Form von NaF in verschiedener Dosierung angereichert. Es erhielten:

Gruppe I	=	0 ppm F^{-} (Kontrollgruppe)
Gruppe II	=	1 ppm F^{-}
Gruppe III	=	2,5 ppm F^{-}
Gruppe IV	=	5,0 ppm F^{-}

Das Fluorid wurde als Natriumfluorid verabreicht. Die Lösungen wurden aus einer Stammlösung, die spätestens alle 2 Tage frisch angesetzt wurde, in Polyäthylenflaschen zubereitet. Während der 8-tägigen Paarungszeit wurden täglich Futter- und Wasserverbrauch gemessen.

Am achten Tag wurden die Böcke von den Weibchen getrennt und die weiblichen Tiere einzeln in Makrolonkäfige gebracht. Es erfolgte ab jetzt eine individuelle Futter- und Wassergabe. Der Verbrauch an Futter und Wasser wurde mit dem Gewicht wöchentlich gemessen. Die Tiere verbrachten die gesamte Versuchsdauer in einem separaten Versuchsstall von $20 \pm 2^{\circ} \text{C}$ und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60 - 65 %. Ab dem 17. Tag nach Paarungsbeginn wurden alle zwei Tage Gewichtskontrollen durchgeführt. Sofort nach Geburt wurde das Gewicht der Mutter und der Jungtiere bestimmt.

2. Auswertung der Muttertiere

Die Muttertiere wurden auf ihre Trächtigkeit hin untersucht und anschließend an eine Gewichtsbestimmung geopfert. Auch die nichtträchtigen Ratten wurden nach dem für die Geburt errechneten Zeitraum eingeschläfert. Bei allen Muttertieren wurde der Uterus zum makroskopischen Nachweis von Implantationsstellen entfernt. Ergänzend wurde die Anzahl der Jungtiere pro Wurf und deren Gewicht festgestellt.

3. Methode der Auswertung der "resorbierten Tiere"

Der Nachweis von Implantationsstellen kann durch die Färbemethode nach WISLOSKI (52) erbracht werden. Hierbei wird den Angaben WISLOCKI's (52) und Mitarb.

zu Folge die Tatsache ausgenutzt, daß Eisen bei Laboratoriumstieren im trächtigen Uterus vermehrt angereichert und an den Implantationsstellen abgelagert wird. Zum makroskopischen Nachweis von Implantationsstellen wird die Turnbullblau-Methode eingesetzt.

Die frischen Uteri, die bis zu ihrer Färbung auch kurzfristig in physiologische NaCl aufbewahrt werden können, kommen ca. 20 Minuten lang in eine 10 %ige Ammoniumsulfid-Lösung. Dadurch werden die Implantationsstellen bereits deutlich sichtbar. Nach Abspülen unter Leitungswasser werden die Uteri für ca. 10 Minuten in eine Lösung, die zu gleichen Teilen aus 1 %iger HCl- und 20 %iger Calciumferrocyanid-Lösung besteht, aufbewahrt. Die blau-schwarz gefärbten Implantationsstellen sind danach deutlich sichtbar. Durch diese Färbung wird eine Implantationsstelle auch dann deutlich, wenn die Fruchtresorption sehr frühzeitig erfolgt ist, also etwa im Zeitraum vom 6. - 11. Trächtigkeitstag.

4. Statistische Auswertungsmethode

Als erstes wird eine einfache Datenbeschreibung, d. h. Fallzahl, Mittelwerte und Standardabweichung der erhobenen Daten tabellarisch angeführt.

Mit Hilfe der einfachen Varianzanalysen führten wir einen Mittelwertsvergleich zwischen den 4 Versuchsgruppen für folgende Variablen durch:

Muttertiere: Nahrung und H_2O -Aufnahme während der gesamten Versuchsdauer, Körpergewichte und Wurfstärke pro Weibchen; Jungengewichte und Anzahl der Resorptionen.

Wir haben mit Regressionsanalysen geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Gesamtwasseraufnahme bzw. zwischen F^- -Aufnahme als unabhängigen Größen und der Zahl der geworfenen Jungen bzw. der Jungengewichte als abhängige Größe besteht.

Als letztes haben wir mit der Regressionsanalyse geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen F^- -Aufnahme und der Zahl der Resorptionen besteht.

5. Ergebnisse

a) Einfache Datenbeschreibung

Die einfache Datenbeschreibung in Tabelle I zeigt, daß von den 80 weiblichen Ratten der Gruppen I - IV 55 Tiere trächtig wurden. Wurden von den jeweils 20 Tieren der Gruppen I und II je 15 Tiere trächtig - 5 Weibchen blieben steril -, so waren bei der Gruppe III nur 13 trächtige und 7 sterile Tiere und bei der Gruppe IV, die die höchste Fluormenge erhielt, nur 12 trächtige Weibchen und 8 sterile Tiere zu verzeichnen.

Die Länge der Versuchsdauer blieb, wie Tabelle II zeigt, bei den einzelnen Gruppen annähernd konstant.

Die Tabellen III und IV geben die Mittelwerte der Futter- bzw. Wasseraufnahme der einzelnen Gruppen während der Versuchsdauer wieder. Zusätzlich sind die Standardabweichungen angegeben. Ist hier bei Gruppe II und III ein erhöhter Verbrauch festzustellen, so zeigen die Ergebnisse bei Gruppe IV (höchste F^- -Aufnahme) einen niederen Verbrauch gegenüber der Gruppe I (Kontrolle).

Aus den untersten Zeilen der Tabelle III und IV sind die aufgenommenen Fluormengen im Futter und Trinkwasser während der Versuchsdauer zu entnehmen. Während die F^- -Aufnahme im Futter nur unwesentlich voneinander abweicht, ist die F^- -Aufnahme im Trinkwasser entsprechend den unterschiedlich verabreichten Konzentrationen von Gruppe II zu Gruppe IV erhöht.

Gruppe I = Kontrollgruppe ohne F^- -Zugabe.

Tabelle V enthält neben der Anzahl der trächtigen Tiere und der Anzahl der geworfenen Jungtiere und Resorptionen pro Gruppe die Mittelwerte und Standardabweichungen der geworfenen Jungtiere bzw. der festgestellten Resorptionen pro Weibchen. Desweiteren werden in dieser Tabelle die Mittelwerte und Standardabweichungen der Jungtiergewichte, der Müttergewichte vor dem Wurf bzw. nach dem Wurf pro Gruppe aufgeführt. Bei der Wurfstärke in den einzelnen Gruppen kann ein bemerkenswerter Abfall zwischen der Gruppe I (Kontrolle) und der Gruppe IV, 5 ppm F^-

festgestellt werden. Die Anzahl der Resorptionen steigt sprunghaft von Gruppe I zu Gruppe II um fast das Doppelte an, erfährt aber in den Gruppen II, III und IV keine wesentliche Änderung. Bei der Gruppe III konnten bei der Eröffnung des Muttertieres 2, bei der Gruppe IV 8 Totgeburten festgestellt werden, die sich in mehr oder weniger fortgeschrittener Auflösung befanden. Während bei der Jungenzahl pro Weibchen in den einzelnen Gruppen nur ein Unterschied zwischen Gruppe II und Gruppe III festgestellt werden kann, steigert sich die Anzahl der Resorptionen pro Weibchen in den Gruppen I - IV gemäß den höheren Gaben. Die Gewichte der Jungtiere blieben in allen Gruppen konstant. Ebenso kann bei der Überprüfung der Muttergewichte vor und nach der Geburt kein auffälliger Unterschied festgestellt werden.

b) Varianzanalysen

Die mit der Varianzanalyse durchgeführten Mittelwertvergleiche, wie unter 4. angegeben, ergaben keinen Unterschied.

c) Regressionsanalysen

Bei einer Zusammenhangsprüfung scheint bei der höchsten F^- -Gabe (5 ppm F^-) eine Abnahme der Resorptionen vorzuliegen. Hierdurch darf unter unseren Versuchsbedingungen angenommen werden, daß eine F^- -Konzentra-

tion bis 2,5 ppm F^- ohne jegliche Auswirkung auf die Resorptionsrate bleibt.

6. Diskussion der Ergebnisse

Die Anzahl der trächtigen Tiere, die mit höherer Fluoraufnahme in den Gruppen II - IV abnimmt, ist zu klein, um bei diesem Paarungserfolg Rückschlüsse über den Einfluß des Fluors auf die Trächtigkeit zu ziehen.

Mit den durchgeführten Analysen lassen sich keine Unterschiede zwischen F^- -Aufnahme und Anzahl der Jungen bzw. Jungengewichte feststellen.

Die Regressionsanalyse, mit der wir prüften, ob eine Abhängigkeit der Zahl der Resorptionen von der Fluoraufnahme besteht, ergab eine statistisch auffällig geringere Resorptionsrate der Gruppe IV mit der Konzentration von 5 ppm F^- gegenüber den Gruppen I (Kontrolle), II (1 ppm F^-) und der Gruppe III (2,5 ppm F^-). Es darf daher angenommen werden, daß eine Konzentration bis 2,5 ppm F^- ohne Auswirkung auf die Resorptionsrate blieb. Erst eine Steigerung der F^- -Konzentration scheint einen regulierenden Mechanismus hervorzurufen, der einen plazentaren Transfer des Fluorids einschränkt. Diese Einschränkung des Fluortransfers fanden auch FELTMAN und KOSEL (19), die dem mütterlich-foetalen Stoffwechsel in der Plazenta eine Schutzfunktion zusprechen.

Auf eine Barriere weisen auch ERICSSON (17) und MAPLES DEN (32) hin.

Eine Schranke wird von HELD (24) und KNOUFF (28) verneint. Durch die geringe Anzahl der trächtigen Tiere und der geringen Konzentrationen haben wir keinen Befund, der eine Aussage über eine Plazentaschranke zuläßt.

Die bei der Gruppe III aufgetretenen Totgeburten (2) und bei der Gruppe IV (8 Totgeburten) können nicht statistisch erfaßt werden und lassen keine Aussage über eine toxische Wirkung des Fluors zu.

Ähnliche Beobachtungen wurden von FLEMING und GREENFIELD (23) und ROSENBERGER (38) beschrieben.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde tierexperimentell untersucht, ob durch angereicherte F^- -Gaben während der Schwangerschaft ein Einfluß des Fluorids mit eventuellen toxischen Wirkungen in Bezug auf Sterilität und Anzahl der geworfenen Tiere besteht.

4 Gruppen mit jeweils 20 weiblichen Osborne-Mendel Ratten wurde Natriumfluorid in Konzentrationen von 0; 1,0; 2,5 und 5,0 ppm F^- von der Paarung bis zum Wurfstag zusätzlich zur Nahrung (Altromin R) im Trinkwasser verabreicht. Die Böcke, die mit den Weibchen zusammengesetzt wurden, erhielten während der Paarungszeit ebenfalls das mit NaF angereicherte Trinkwasser.

1. Mit der Turnbullblau-Färbemethode nach WISLOCKI (52) konnte der makroskopische Nachweis von Implantationsstellen vorgenommen werden. Hierbei wurden die Resorptionen mühelos festgestellt.
2. Eine Beziehung zwischen NaF-Aufnahme und der Jungenzahl bzw. dem Jungengewicht war nicht nachweisbar.
3. Bei der F^- -Konzentration der Gruppe III mit 2,5 ppm F^- konnten 2, bei der F^- -Konzentration der Gruppe IV mit 5,0 ppm F^- 8 Totgeburten festgestellt werden.
4. Mit Hilfe der Regressionsanalyse, mit der ein Zusammenhang zwischen F^- -Aufnahme und der Zahl der Resorptionen

geprüft wurde, konnte in der Gruppe IV, die die höchste Konzentration mit 5,0 ppm F^- erhielt, eine statistische Auffälligkeit nachgewiesen werden. Die Anzahl der Resorptionen nahm hier ab.

Man sollte aber bei der kleinen Fallzahl dieser Auffälligkeit keine große Bedeutung beimessen. Eine wiederholte Versuchsreihe mit größerer Fallzahl kann weitere Aufschlüsse bringen.

Einfache Datenbeschreibung

Tabelle 1:

Gruppe	n ♀ bei Versuchs- beginn	n ♀ trächtig/ Gruppe	n ♀ steril/ Gruppe
I	20	15	5
II	20	15	5
III	20	13	7
IV	20	12	8

n = Anzahl der Tiere

Tabelle 2:

Versuchsdauer in Tagen

Gruppe	Tage	s
I	23-26	0,9
II	23-26	1,3
III	22-26	1,2
IV	23-27	1,4

s = Standardabweichung

Futtermittelaufnahme und aufgenommene Fluormenge im Futter (1000 g = 400 /u.F⁻)
n ♀/Gruppe 20

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III		Gruppe IV	
	$\bar{x}$ in g	s	$\bar{x}$ in g	s	$\bar{x}$ in g	s	$\bar{x}$ in g	s
1. Woche	177,2	20,6	183,0	31,9	176,7	5,6	174,0	16,8
2. Woche	163,2	23,4	179,0	22,5	184,6	44,9	168,6	24,5
3. Woche	168,2	35,9	168,1	24,8	184,8	45,5	147,4	27,0
4. Woche	61,2	25,6	73,0	43,3	95,3	67,0	74,0	28,9
(2 - 6 Tage)								
Gesamt	572,2	52,9	603,2	79,4	617,5	137,2	560,0	56,6
F ⁻ -Aufnahme in /ug	228,8		241,2		247,0		224,0	

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

Tabelle 4:

Wasseraufnahme und aufgenommene Fluormenge im Trinkwasser n 9/Gruppe 20

	1 ppm F ⁻		2,5 ppm F ⁻		5 ppm F ⁻	
	Gruppe I $\bar{x}$ in ml s	Gruppe II $\bar{x}$ in ml s	Gruppe III $\bar{x}$ in ml s	Gruppe IV $\bar{x}$ in ml s		
1. Woche	144,0 29,8	166,2 57,5	123,7 24,4	120,7 18,6		
2. Woche	224,0 40,3	228,5 34,2	234,1 54,7	200,0 38,6		
3. Woche	268,5 70,8	245,5 51,2	261,1 66,5	230,8 55,6		
4. Woche	103,0 47,3	116,2 60,2	167,5 61,1	132,7 46,5		
(2 - 6 Tage)						
Gesamt	734,5 142,5	752,0 0,6	801,1 143,3	683,5 100,7		
F ⁻ -Aufnahme in / μ g		7,52	20,5	34,15		

 $\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

Anzahl der trächtigen Weibchen, Anzahl der geworfenen Jungen, Anzahl der Resorptionen, Anzahl der geworfenen Jungen pro Weibchen, Anzahl der Resorptionen pro Weibchen, Gewicht der Jungtiere, Gewicht der Muttertiere vor und nach dem Wurf

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III		Gruppe IV	
n ♀	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
n - Junge insgesamt	15		15		13		12	
n - Resorptionen	159		126		135		92	
n - Junge/♀	7		13		15		17	
n - Resorptionen/♀	10,6	2,9	8,9	2,5	11,2	2,7	9,2	2,3
Gewicht der Jungtiere in g	0,4	0,74	0,8	1,12	1,3	1,49	1,4	2,27
Gewicht der Muttertiere vor dem Wurf	5,7	0,5	5,7	0,6	5,7	0,6	5,8	1,0
Gewicht der Muttertiere nach dem Wurf	310	51,0	283	33,1	342	50,5	283	44,6
	235	37,3	221	20,5	271	36,3	230	26,3

n = Anzahl

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

IV. LITERATURVERZEICHNIS

1. AINSWORTH, N. J.: Mottled teeth
Brit. dent. J. 55, 233 (1933)
2. BALDWIN, J.:
Amer. Chem. Soc. 21, 517 (1899)
3. BIBBY, B. G. and M. van KESTEREN: The effect of
fluorine on the mouth bacteria
J. dent. Res. 19, 391 - 402 (1940)
4. BIERMANN, H. R.: Große Fluoriddosen zur Verwendung
bei Knochenkrebs
Amer. Coll. Physikans nach Smidt DDZ 8
(1970)
5. BLACK, G. V.: An investigation of the physical
characters of the human teeth in rela-
tion to their diseases and to practical
dental operations together with the
physical characters of filling materials
Dent. Cosmos 37, 353 (1914)
6. BOREI, H.: Inhibition of cellular oxidation of
fluorine
Ark. Kemi. Miner. 8, 1 - 215 (1945)
7. BRZEZINSKI, A. and I. GEDALLA u. a.: Fluorid metabolism
in pregnant rats
Proc. Soc. Exper. Biol. Med.,
N. Y. 108, 343 - 345 (1961)

8. BYALIK, R. J.: Die Wirkung von Fluor und Mangan im Trinkwasser auf die Phosphataseaktivität im Zahnkeim neugeborener Ratten
Burgat. Knizhn. Izt. 1967, 590 - 591
9. BÜTTNER, W.: Der Fluorstoffwechsel bei niedriger und hoher Zufuhr von Fluoriden
Dtsch. zahnärztl. Zschr. 1968, 123 - 128
10. CAPOZZI, L. and P. BRUNETTI u. a.: Enzymatic Mechanism of Action of Some Fluorine Compounds
Caries Res. 1, 69 - 77 (1967)
11. COHEN, M., R. A. WINER and W. A. CURBY: Transport of F^{18} in maternal fetal circulation of the rat
J. Dent. Res. 38, 673 (1959)
12. COUMOULOS, H.:
Brit. dent. J. 86, 7, 172 (1949)
13. DALE, P. P. and McCANLEY:
J. Amer. Dent. Assoc. 37, 1949
14. DEAN, H. T., R. JAY, F. A. ARNOLD and E. ELVOVE:
Domestic water and dental caries.
II. A study of 2832 white children, aged 12 to 14 years, of eight suburban Chicago communities, including L. acidophilus studies of 1761 children
Publ. Hlth. Rept. 56, 761-792 (1941)

15. DULCE, H. J.: Spurenelemente, insbesondere Fluor und ihre biologische Bedeutung
Dtsch. zahnärztl. Zschr. 23, 101 - 103 (1968)
16. FASSKE, E.: Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Essen
Arch. Toxikol. 17, 306 - 313 (1959)
17. ERICSSON. A., S. ULLBERG: Autoradiographische Untersuchungen über die Verteilung von F^{18} bei Mäusen und Ratten
Acta Odontol. Scand. 16.4., 363 - 374 (1958)
18. FELTMAN, R.: Prenatal and postnatal ingestion of fluorine
Dent. Digest 8, 353 - 357 (1956)
19. FELTMAN, R. and G. KOSEL: Prenatal ingestion of fluorides and their transfer to the fetus
Sciences 122, 560 - 561 (1955)
20. FICHTNER, H. J.: Das Fazit aus dem Symposion über Karies prophylaxe durch Fluoride
Zahnärztl. Mittl. 60, 393 - 400 (1970)
21. FLEMING, H. S.: Einfluß des Fluors auf Krebs
Prophylakt. Med. 2.8., 203 (1957)

22. GARDNER, D. E. and F. A. SMITH: Placental transfer of fluorids in the human fetus at low and high F-intake
J. dent. Res. 43, 669 - 671 (1964)
23. GREENFIELD, V. S. and H. S. FLEMING: Changes in the teeth and jaws of neonatal Webster mice after administration of NaF and CaF₂ to the female parents during gestation
J. dent. Res. 33, 780 - 788 (1954)
24. HELD, H. R.: Der Durchtritt des Fluors durch die Plazenta und sein Übertritt in die Milch
Schweiz. med. Wschr. 82, 5-9 (1952)
25. HENSCHLER, D.: Toxikologische Aspekte der kollektiven Fluoranwendung
Dtsch. zahnärztl. Zschr. 23, 104 - 111 (1968)
26. JENKINS, G. N.: The effect of pH on the fluorine inhibition of salivary acid production
Arch. oral Biol. 1, 33 - 41 (1959)
27. KLINGENBERG, H. G.: Erregung des glatten Muskels durch Fluorid und Glutaminsäure
Z. Biol. 115, 215 - 228 (1969)
28. KNOUFF, R. A. and L. F. EDWARDS: Permeability of placenta to fluoride
J. dent. Res. 15, 291 - 294 (1936)

29. KÖNIG, K. G.: Möglichkeiten der Kariesprophylaxe beim Menschen und ihre Untersuchung im kurzfristigen Rattenexperiment
Bern und Stuttgart 1966
30. KUSCHINSKY, G.: Taschenbuch der modernen Arzneimittelbehandlung
5. Auflage 1970, G. Thieme Verlag
31. KUZNETSOVA, L. S.: Die Wirkungen verschiedener Operationen in der Fabrik von Superphosphat auf die Geschlechtsorgane der weiblichen Arbeiter
Gig. Truda Profes. Zabolevaniya, 13
21 - 35 (1969)
32. MAPLESDEN, D. C., I. MOTZOK u. a.: Placental transfer of fluorine to the fetus in rats and rabbits
J. Nutrit. 71, 70 - 76 (1960)
33. McKAY, F. S. and BLACK G. V.: Mottled teeth:
An endemic developmental imperfection of the enamel of the teeth heretofore unknown in the literature of dentistry
Dent. Cosmos 58, 1916, pp. 129, 781 und 894
34. MILLER, W. D.: Die Mikroorganismen der Mundhöhle
Leipzig 1889

35. OKAMURA, T. and T. MATSUSHISA: The fluorine content in soil and plants after prolonged application of fertilizers
Pochvovedeniye (U.S.S.R.) 2, 74 - 79 (1970)
36. ORLAND, F. J. u. a.: Use of the germfree animal technic in the study of experimental dental caries
I Basis observations on rats reared free of all microorganisms
J. dent. Res. 33, 147 (1954)
37. PETROVIC, A.: Studium über die Natriumfluoridwirkung
(a) auf menschliche otosklerotische Knochen, (b) auf die Vorbeugung experimenteller Osteoporose bei Ratten, (c) synergische Wirkung mit Phosphaten
Acta otolaryngeol. 65, 120 - 128 (1968)
38. ROSENBERGER, G.: Untersuchungen über die Fluorosis der Rinder unter Einwirkung der Emissionen einer Flußsäurefabrik
In: GORDONOFF, T.: Toxikologie des Fluors
Symposion Bern 15. - 17. Oktober 1972
Stuttgart 1962, 144 - 146
39. ROSENGREN, L.: Hemmwirkung von steigender Fluoridaufnahme auf entzündliche Knochendestruktionen bei der Ratte
Odontol. T., Stockholm 75, 541 - 546 (1967)

40. ROHOLM, K.: zitiert aus:
Iowa Agric. Exp. St. Am. Rep.
1929 p. 29
41. REUTTER, F. W.: Knochenneubildung bei Natriumfluorid-
behandlung der Osteoporose
Schweiz.Med. Wschr. 98, 726-727 (1968)
42. ROZEIK, F.: Zur Toxizitätsfrage des Fluors
Dtsch. zahnärztl. Z., 14, 337 - 347
(1959)
43. SATO, F.: Grundstudien über die kurze Halbwerts-
zeit von F^{18} zur Diagnose von Knochen-
erkrankungen
Kanazawa Irigaku Sosko 78, 57 (1967)
44. SMITH, F. A. and D. E. GARDNER: Handbuch der experimen-
tellen Pharmakologie
Vol. XX/1, 93, Springer Verlag
Heidelberg (1966)
45. SMITH, M. C. and H. V. SMITH: Mottled enamel of
deciduous teeth
Science 81, 77 (1935)
46. SYMANNSKI, H.: Verh. dtsh. Ges. Arbeitsschutz 1
108 (1952)
47. SCHATZ, A. and V. SCHATZ: The Journal of Niho University
School of Dentistry
Vol. 14, No. 3, September 1972, 99-105

48. SCHUTZMANNSKY, G.: Fluortablettengaben an werdende
Mütter
Dtsch. Stomat. 21, 122-129 (1971)
49. THIEBAUD, M.: Behandlung osteopatischer Osteopathien
mit NaF
Helv. Med. Acta. 48. Suppl. 126 (1968)
50. VULPETTI, A. T. u. a.: Klinische Anwendung von F^{18} zur
Knochenuntersuchung
I. Nutr. Med. 10, 449 - 450 (1969)
51. WILLIAMS, J. L.: A contribution to the study of pathology
of the enamel
Dent. Cosmos, 39, (1897)
52. WISLOCKI, G. B., H. W. DEANE and E. W. DEMPSEY:
The histochemistry of the rodent
plazenta
Amer. J. Anat. 78, 281 - 345 (1946)

L E B E N S L A U F

Am 29. Oktober 1945 wurde ich als Sohn von Hans Herschbach, Angestellter, und Anni, geb. Groß, als erstes von zwei Kindern in Ahrweiler geboren.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Aloisius-Volksschule in Ahrweiler und von 1956 das Staatliche Neusprachliche Gymnasium in Ahrweiler. Dort legte ich am 4. März 1965 die Reifeprüfung ab.

Zum Bundeswehrdienst wurde ich am 1. April 1965 eingezogen und verließ nach zweijähriger Dienstzeit die Bundeswehr am 31. März 1967 mit der Beförderung zum Leutnant der Reserve.

Am 2. Mai 1967 begann ich mein Studium der Zahnheilkunde in Mainz. Dort legte ich am 19. März 1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 8. Oktober 1969 die zahnärztliche Vorprüfung ab.

Die zahnärztliche Prüfung bestand ich am 27. Juni 1972 und erhielt die Bestallung als Zahnarzt am 15. August 1972.

Am 27. September 1972 vermählte ich mich mit Fräulein Gisela Sichmann, Arzthelferin, aus Bad Neuenahr.

Nach Beendigung des Staatsexamens widmete ich mich meiner Dissertation.

Seit dem 1. Januar 1973 bin ich in einer Zahnarztpraxis in Bad Neuenahr-Ahrweiler als Assistent tätig.

Herrn Professor Dr. Dr. W. KETTERL danke ich recht herzlich für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die Möglichkeit, im Kariesforschungsinstitut der Universität Mainz arbeiten zu können.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. R. LOEW, der mir mit Rat und Tat bei der Durchführung der umfangreichen Thematik beistand.

Besonderen Dank schulde ich Frau Dr. W. EHRENBURG-KIECKEBUSCH vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, die mir bei der Auswertung des Zahlenmaterials eine große Hilfe war.

